



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 24 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**cerfa**  
N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

**Important** Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190603

REMISE DES PIÈCES DATE <b>6 DEC 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0215418</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>06 DEC. 2002</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
<b>V s références pour ce dossier</b> (facultatif) FRAV2002/0033			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  DERIVES DE LA COLCHICINE, PROCEDE DE PREPARATION, PRODUITS OBTENUS PAR CE PROCEDE ET UTILISATION			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suiv»	
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société anonyme	
N° SIREN		3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4	
Code APE-NAF			
Adresse		20 avenue Raymond Aron	
Rue			
Code postal et ville		92160 ANTONY	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71	
N° de télécopie (facultatif)		01 47 02 50 14	
Adresse électronique (facultatif)		www.aventis.com	



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

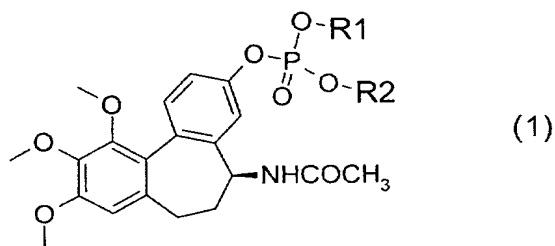
REMISE DES PIÈCES DATE <b>6 DEC 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0215418</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		FRA V2002/0033	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		LE PENNEC	
Prénom		Magali	
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 8850	
Adresse	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92165	ANTONY CEDEX
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 55 71 71 57	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 55 71 72 91	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		magali.le-pennec@aventis.com	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformati n)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Antony, le 6 décembre 2002		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  <b>L. MARIELLO</b>	
		Magali LE PENNEC	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DERIVES DE LA COLCHICINE, PROCEDE DE PREPARATION, PRODUITS  
OBTENUS PAR CE PROCEDE ET UTILISATION

La présente invention concerne, de façon générale et selon un premier de ses aspects, un nouveau procédé de préparation de dérivés de la colchicine.

- 5 Plus particulièrement, la présente invention concerne un procédé de préparation de produits de formule générale 1 :



- 10 Les produits de formule générale 1 sont des dérivés de la colchicine et de la colchicéine. La colchicine et la colchicéine sont des alcaloïdes naturels extraits de *Colchicum autumnale*, une plante de la famille des *Liliaceae*. La colchicine est connue pour ses propriétés antimitotiques, et sa capacité à se fixer sur la tubuline (J.M. Andreu, S.N. Timasheff, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **79**, 6753, (1982).

- 15 De nombreux dérivés de la colchicine et de la colchicéine ont été préparés à ce jour. Ainsi, les demandes de brevets WO 99/02166, WO 00/04434 et WO 00/40529 revendiquent des dérivés de la colchicine.

- 20 Ces demandes de brevets décrivent des produits de formule générale 1, dans laquelle les substituants R1 et R2 sont des radicaux carbonés sélectionnés pour pouvoir être préparés au moyen de composés oxydants générateurs de radicaux, par exemple l'acide métachloroperbenzoïque (MCPBA), puis être clivés par de l'acide trifluoroacétique (TFA), pour l'obtention d'un acide phosphorique de formule générale 1, dans laquelle R1 = R2 = H. Ce produit est appelé phosphate de colchinol, sans considération des contre-ions liés au phosphate.

- 25 Toutefois, l'utilisation de MCPBA pose certains problèmes, liés d'une part à sa relative instabilité, et d'autre part à la difficulté d'isolement et de purification des produits attendus. Par conséquent, un tel procédé pose des problèmes en matière d'industrialisation.

En outre, les phosphates de colchinol sont notamment sensibles aux conditions de pH. Ainsi, un procédé de préparation acceptable devra mettre en œuvre des conditions réactionnelles et de traitement doux, sous peine de clivage du groupement phosphate, et/ou de racémisation du produit.

- 5 George R. Pettit *et al.*, *Anti-Cancer Drug Design* (1995), **10**, 299-309, divulguent des procédés de préparation de dérivés de combrétastatine, en particulier des phosphates. Deux méthodes de préparation de ces produits sont présentées (pp. 304-306). Le groupement phosphate protégé est condensé sur le phénol de la combrétastatine par réaction dans la pyridine à  
10 25°C pendant 15h puis à 90°C pendant 2.5 heures dans le cas de la première méthode, et à 60°C pendant 10 heures puis à température ambiante pendant 56 heures, dans le cas de la deuxième méthode.

- L'utilisation des méthodes décrites dans *Anti-Cancer Drug Design* (1995), **10**, 299-309 n'ont pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants : Dans tous les  
15 cas, la réaction est très lente et se bloque à environ 20% de produit attendu. Des tentatives d'ajouts successifs de réactif phosphoré n'ont pas permis d'améliorer ce rendement. Par ailleurs, l'isolement du produit est difficile.

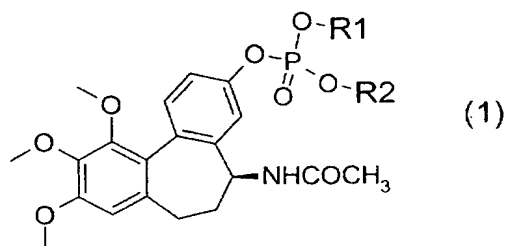
- De façon surprenante, et contre toute attente, il a été trouvé qu'il était possible d'obtenir des résultats nettement meilleurs en terme de rendement  
20 de condensation du groupement phosphate sur le colchinol en substituant la pyridine par un composé comportant une fonction amine non aromatique.

Parmi les amines non-aromatiques envisageables, les trialkylamines sont préférées. Une trialkylamine plus préférée est la triéthylamine.

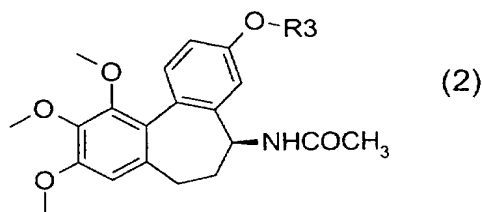
- Un des avantages de l'invention est aussi de permettre d'effectuer la totalité  
25 de la réaction de couplage à température ambiante, sans avoir à chauffer, comme c'est le cas dans pour le procédé décrit par George R. Pettit *et al.*

Un autre des avantages de l'invention est de permettre d'isoler facilement le produit obtenu par extraction à l'aide de techniques conventionnelles, facilement adaptables à la production de grandes quantités de produit.

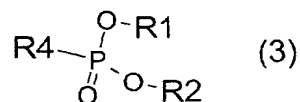
- 30 Selon un premier aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'un produit de formule générale 1 :



comprenant une étape de couplage entre un composé de formule générale 2 :



5 et un composé de formule générale 3 :



dans lequel

- (i) R1, R2 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par alkyle, cycloalkyle, alkyle substitué, cycloalkyle substitué,
- (ii) ou bien R1 et R2 forment ensemble un seul substituant choisi parmi alkyle, cycloalkyle, alkyle substitué, cycloalkyle substitué,
- (iii) R3, R4 sont des substituants labiles,

15 en présence d'un composé comprenant une fonction amine non-aromatique.

Un composé comprenant une fonction amine non-aromatique préféré est une trialkylamine, de préférence la triéthylamine.

La réaction avantageusement effectuée en présence d'un solvant halogéné.

Un solvant halogéné préféré est le dichlorométhane.

20 R1 et R2 sont avantageusement des groupements aliphatiques halogénés ou forment ensemble un seul groupement aliphatique halogéné.

Un groupement aliphatique halogéné acceptable peut être choisi parmi les chaînes carbonées substituées par au moins un halogène sélectionné dans le groupe constitué par chlore, brome, iode.

5 La chaîne carbonée comprendra avantageusement une partie terminale libre perhalogénée, ayant de préférence un motif du type  $-\text{CH}_2-\text{R}_{\text{Cl}}$ ,  $\text{R}_{\text{Cl}}$  étant un reste perchloré.

De manière plus préférée,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  peuvent être chacun un substituant 2,2,2-trichloroéthyle.

10  $\text{R}_3$  est avantageusement choisi parmi H, Li, Na, K. Un substituant  $\text{R}_3$  plus préféré est H.

$\text{R}_4$  est avantageusement choisi parmi Cl, Br, I. Un substituant  $\text{R}_4$  plus préféré est Cl.

15 Un procédé conforme à l'invention peut être mis en œuvre de façon particulièrement avantageuse lorsque le composé de formule générale 1 est le (5S)-5-Acétylamino-9,10,11-triméthoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[a,c]cyclohepten-3-yl-phosphate de bis-(2,2,2-trichloroéthyle).

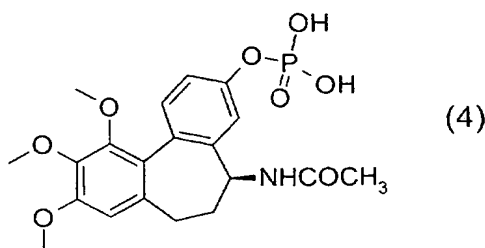
20 Un procédé conforme à l'invention peut être mis en œuvre de façon particulièrement avantageuse lorsque le composé de formule générale 3 est le N-[(5S)-3-Hydroxy-9,10,11-triméthoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[a,c]cyclohepten-5-yl]-acétamide, et le composé de formule générale 4 est le phosphochlorure de bis-(2,2,2-trichloroéthyle).

25 La réaction de couplage entre le composé de formule générale 3 et le composé de formule générale 4 s'effectue de préférence entre 0 et 100°C, plus préférentiellement entre 20 et 100°C, très préférentiellement entre 20 et 50°C.

Selon un second aspect, l'invention concerne les produits obtenus selon son premier aspect.

30 Selon un troisième aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'un composé de formule 4 :





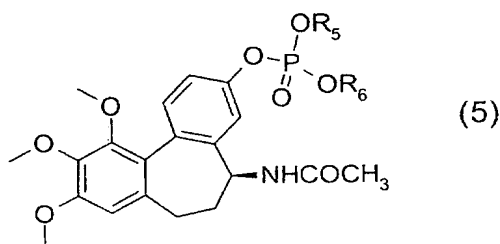
comprenant une étape dans laquelle un produit selon son second aspect subit un clivage des substituants R1 et R2 en présence d'au moins un métal de transition, de préférence du zinc.

- 5 Les substituants R1 et R2 sont clivés plus avantageusement en présence de deux métaux de transition différents, de préférence du zinc et du cuivre.

Le composé de formule 4 pourra en outre être purifié par passage sur résine échangeuse d'ions.

- 10 Selon un cinquième aspect, l'invention concerne les produits obtenus par un procédé conforme à son quatrième aspect.

Selon un sixième aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'un composé de formule générale 5 :



- 15 dans lequel chacun de R5, R6 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, Li, Na, K, sous réserve que l'un au moins de R5, R6 soit Li, Na ou K, ledit procédé comprenant une étape dans laquelle un produit selon son cinquième aspect est salifié par un composé alcalin d'un cation métallique, ledit cation métallique étant choisi parmi Li, Na, K.

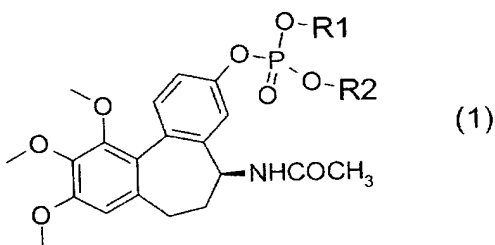
- 20 Un composé alcalin d'un cation métallique préféré peut être choisi parmi LiOH, NaOH, et KOH. NaOH sera préféré.

Selon un septième aspect, l'invention concerne les produits obtenus par un procédé conforme à son sixième aspect.

Selon un huitième aspect, l'invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant un produit selon son cinquième ou son septième aspect, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 5 Selon un neuvième aspect, l'invention concerne l'utilisation d'un produit selon son cinquième ou son septième aspect, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, de préférence le cancer.

Selon un dixième aspect, l'invention concerne un produit de formule générale 1



10

dans lequel

- (i) R1 et R2 sont indépendamment des substituants distincts ou identiques ou bien R1 et R2 forment ensemble un seul substituant ;
- 15 (ii) R1 et R2 peuvent être clivés en présence d'au moins un métal de transition pour conduire à la formation d'un groupement phosphate ou acide phosphorique ;

et

- (i) R1 et R2 sont des groupements aliphatiques halogénés, ou
- 20 (ii) R1 et R2 forment ensemble un seul groupement aliphatique halogéné.

Un groupement aliphatique halogéné préféré est une chaîne hydrocarbonée, par exemple alkyle, cycloalkyle, comprenant au moins un halogène sélectionné dans le groupe constitué par chlore, brome, iode.

- 25 La chaîne hydrocarbonée sera avantageusement choisie parmi celles dont la partie terminale libre est perhalogénée, de préférence parmi  $-\text{CH}_2-\text{R}_{\text{Cl}}$ ,  $\text{R}_{\text{Cl}}$  étant un reste perchloré aliphatique linéaire ou cyclique.

Des R1 et R2 très préférés sont chacun un substituant 2,2,2-trichloroéthyle.

### Description de la figure 1

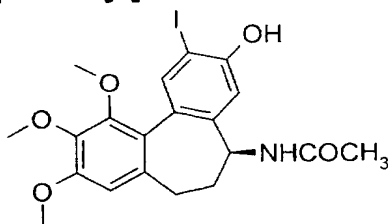
La figure 1 représente une voie de synthèse du sel de sodium du colchinol phosphate (VI) au départ de la colchicéine (I), mettant en œuvre un procédé conforme à l'invention.

- 5 Dans une première étape, de la colchicéine (I) est mise en réaction avec de la soude en présence d'iode afin de conduire au dérivé iodé aromatisé (II) avec un rendement de 70 %. Ce dernier est ensuite réduit par réaction avec un mélange zinc-acide acétique pour produire du N-acétylcolchinol (III) avec un rendement de 82,9 %.
- 10 La fonction phénol du N-acétylcolchinol (III) est estérifiée par un dérivé d'acide phosphorique pour conduire au composé (IV) avec un rendement de 80 %. Dans une quatrième étape, l'ester phosphorique sur le composé (IV) est déprotégé par un amalgame Zn-Cu pour fournir l'acide phosphorique (V) avec un rendement de 77 %, puis ce dernier est salifié pour aboutir au
- 15 colchinol phosphate (VI), obtenu avec un rendement de 98,3 %.

Les étapes présentées à la figure 1 sont maintenant décrites plus en détail par les exemples suivants :

### Exemples

- 20 **Produit (II) : N-[(5S)-3-Hydroxy-2-iodo-9,10,11-triméthoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[a,c]cyclohepten-5-yl]-acétamide**



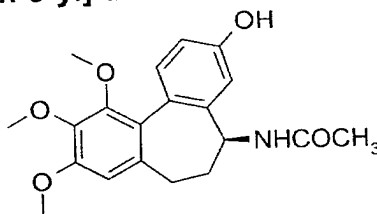
- 25 3 L d'eau, 150 g de NaOH en pastilles et 150.2 g de colchicéine (I) sont chargées dans un réacteur de 30 L. La solution obtenue est refroidie entre 0 et 5°C, puis une solution contenant 15 L d'eau, 1,350 kg de NaI et 300 g d'I<sub>2</sub> est coulée en 1 heure sous agitation sans dépasser 5°C. La solution orange obtenue est agitée 1 heure entre 0 et 5°C, puis 250 mL d'une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à 10 % en poids sont ajoutés. La solution résultante est acidifiée par ajout de 185 mL d'une solution aqueuse d'HCl concentré, puis 70 mL de solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à 10 % en poids sont ajoutés. Le

produit cristallise. La solution est agitée 1 heure entre 0 et 5°C, les cristaux sont filtrés, lavés avec 6 fois 125 mL d'eau, et séchés sous vide à 60°C. 177,7 g (94,5 %) de cristaux ocre sont collectés. Analyse : p.f. = 210°C

- 5: La totalité du produit obtenu précédemment est dissoute dans 1,7 L d'éthanol bouillant, filtrée à chaud, puis refroidie. Le produit cristallise spontanément. Les cristaux sont collectés, lavés par 70 mL puis 2 fois 40 mL d'éthanol glacé, puis séchés sous vide à 60°C. 131,4 g (74 %) de cristaux verts du produit (II) sont collectés.

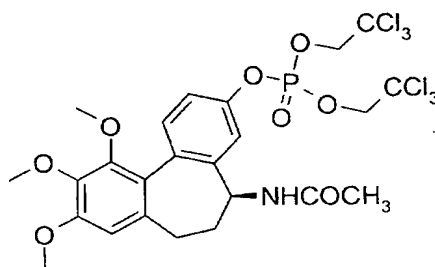
Analyse : p.f. = 236°C. Rendement total = 70 %

- 10 **Produit (III) : N-[(5S)-3-Hydroxy-9,10,11-triméthoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[a,c] cyclohepten-5-yl]-acétamide**



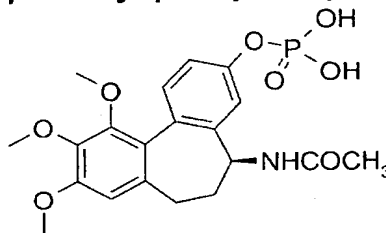
- 15 Une solution contenant 2,6 L d'acide acétique et 131 g de produit (II) est introduite dans un tricol de 6 L muni d'une agitation mécanique, d'une arrivée d'azote et d'un réfrigérant. 393 g de Zinc en poudre sont ajoutés rapidement à la solution à température ambiante (18°C). La suspension grise résultante est portée à ébullition pendant 1 heure puis est refroidie à température ambiante. Le résidu solide est filtré, lavé par 2 fois 175 mL d'acide acétique et les filtrats sont collectés dans un décanteur de 50 L contenant 17 L d'eau glacée. La phase aqueuse acide est extraite par 1,5 L puis 3 fois 1 L de chloroforme. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 2 fois 1 L d'eau, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis le solvant est distillé sous pression réduite pour obtenir un résidu sous forme d'une mousse amorphe. Cette dernière est
- 20 ajoutée. La solution se trouble puis cristallise. Les cristaux sont collectés, rincés par 2 fois 40 mL d'une solution éthanol/eau : 1/2 (vol/vol) glacée, puis séchés sous vide à 60°C. 80,3 g (82,9 %) de cristaux verts du produit (III) sont obtenus. Analyse : p.f. = 157°C.

- 30 **Produit (IV) : (5S)-5-Acétylamino-9,10,11-triméthoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo [a,c]cyclohepten-3-yl-phosphate de bis-(2,2,2-trichloroéthyle)**



- 78,2 g de produit (III) en suspension dans 1,175 L de dichlorométhane sont introduits dans un tricol de 4 L muni d'une agitation mécanique, d'une arrivée d'azote et d'une ampoule de coulée. 61,5 mL de triéthylamine sont coulés sur une durée de 7 minutes à température ambiante. Le mélange brunit. La solution résultante est agitée pendant 20 minutes puis une solution contenant 166 g de  $\text{ClP(O)(OCH}_2\text{CCl}_3)_2$  (phosphochlorure de bis-(2,2,2-trichloroéthyle)) et 400 mL de dichlorométhane sont coulées sur une période de 40 minutes. La température du milieu réactionnel est régulée pour ne pas dépasser 28°C.
- La solution est agitée pendant 2 heures puis est décomposée par addition de 750 mL d'eau. La phase organique est séparée, lavée successivement par (i) une solution contenant 375 mL d'eau et 375 mL d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , puis par (ii) 750 mL d'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , et le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir une résine verte.
- La totalité de la résine verte est chromatographiée sur gel de silice en utilisant un mélange 7/3 dichlorométhane/acétate d'éthyle. 122,67 g (80 %) d'une mousse blanche de produit (IV) sont collectés.
- Analyse: RMN  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ;  $\delta$  (ppm) : 1,88 (3H, s); 1,90 (1H, m); 2,03 (1H, m); 2,18 (1H, m); 2,53 (1H, m); 3,50 (3H, s); 3,78 (3H, s); 3,84 (3H, s); 4,50 (1H, m); 4,95 (4H, m); 6,79 (1H, s); 7,27 (2H, m); 7,36 (1H, d,  $J = 8,5\text{Hz}$ ); 8,42 (1H, d,  $J = 9,0\text{Hz}$ ).

**Produit (V) : Acide (5S)-5-acétylamino-9,10,11-triméthoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[a,c]cyclo-hepten-3-yl-phosphorique**

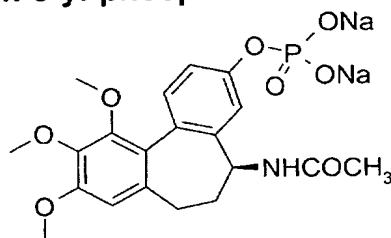


3,065 L d'acide acétique et 111,2 g d'acétate de cuivre sont introduits dans un premier tricol de 6 L muni d'une agitation mécanique, d'une arrivée d'azote et d'un réfrigérant. La suspension est portée à 100°C, puis 228,8 g de zinc en poudre sont ajoutés rapidement sous agitation. Le chauffage est maintenu pendant 25 minutes puis la suspension est ramenée à température ambiante. La suspension est décantée, le surnageant est prélevé par succion sous atmosphère d'azote, 1700 mL d'acide acétique sont introduits dans le premier tricol. La suspension est agitée puis décantée. La surnageant est prélevé par succion. Les étapes de lavage, décantation, et de succion sont répétées deux fois avec 1 L de DMF. A l'issue de ces deux lavages supplémentaires, 1 L de DMF est introduit dans le premier tricol, et l'ensemble est laissé sous atmosphère d'azote.

122,6 g de produit (IV) en solution dans 1870 mL de DMF sont introduits dans un deuxième tricol de 6 L muni d'une agitation mécanique, d'une arrivée d'azote et d'un réfrigérant. 180,6 g de pentan-1,4-dione et 340 mL de DMF sont ensuite ajoutés. La suspension préparée dans le premier tricol est alors ajoutée rapidement au mélange, puis 240 mL de DMF sont introduits dans le deuxième tricol. Le milieu réactionnel est chauffé à 55°C pendant 1 heure, puis est refroidi à température ambiante. Le résidu est filtré, lavé par 2 fois 340 mL de DMF, les filtrats sont rassemblés et laissés une nuit à température ambiante, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans un mélange contenant 5780 mL d'acétonitrile et 1930 mL d'eau, puis 1600 g de résine Dowex 50WX8 préalablement lavée par 2 L puis 2 fois 1 L d'eau sont ajoutés à la solution. Le mélange est agité pendant environ 10 minutes, puis la résine est filtrée et lavée par 2 fois 450 mL d'un mélange acétonitrile/eau : 3/1 (vol/vol). Le filtrat est concentré sous pression réduite (50 à 60 mbar (50-60 hPa)) à une température comprise entre 30 et 35°C. Lorsque l'acétonitrile est évaporé, le produit cristallise dans l'eau. Les cristaux sont collectés puis séchés sous vide à 40°C en présence de CaCl<sub>2</sub>. 59,05 g (77 %) de cristaux blancs du produit (V) sont obtenus.

Analyse : RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, (CD<sub>3</sub>)SO; δ (ppm) : 1,88 (3H, s); 1,88 (1H, m); 2,05 (1H, m); 2,15 (1H, m); 2,51 (1H, m); 3,51 (3H, s); 3,78 (3H, s); 3,84 (3H, s); 4,51 (1H, m); 6,77 (1H, s); 7,13 (2H, m); 7,28 (1H, d, J = 8,5Hz); 8,39 (1H, d, J = 9,0Hz).

**Produit (VI) : (5S)-5-Acétylamino-9,10,11-triméthoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo [a,c]cyclohepten-3-yl-phosphate de disodium**



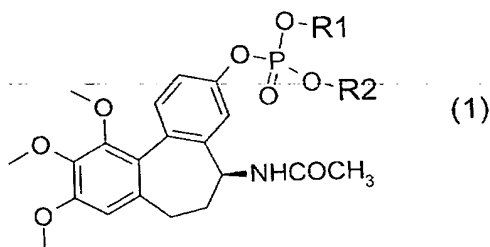
58,6 g du produit (V) obtenu précédemment sont suspendus dans 600 mL d'eau dans un tricol de 2 L muni d'une agitation mécanique. 263,5 mL de NaOH 1N sont coulés progressivement sur la suspension en prenant garde à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 10°C, jusqu'à obtention d'un  $9 \leq \text{pH} \leq 10$ . La solution jaune pâle obtenue est filtrée, puis l'eau est évaporée à 30°C sous 15 à 20 mbar (15-20 hPa), pour l'obtention d'un résidu sous la forme d'une résine jaune. Cette dernière est dissoute dans 340 mL d'éthanol et le produit est précipité par l'ajout de 510 mL d'oxyde de diéthyle. Le précipité est filtré, lavé par 2 fois 170 mL d'oxyde de diéthyle, séché sous pression réduite à 40°C en présence de CaCl<sub>2</sub> pour obtenir 63,39 g (98,3 %) du produit (VI) attendu sous la forme d'une poudre blanche.

Analyse : RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, D<sub>2</sub>O;  $\delta$  (ppm) : 2,01 (1H, m); 2,10 (3H, s); 2,26 (1H, m); 2,26 (1H, m); 2,54 (1H, m); 3,63 (3H, s); 3,89 (6H, s); 4,51 (1H, dd, J = 6,0 et 12,0Hz); 6,85 (1H, s); 7,20 (1H, d, J = 2,5Hz); 7,26 (1H, dd, J = 2,5 et 8,5Hz); 7,35 (1H, d, J = 8,5Hz).

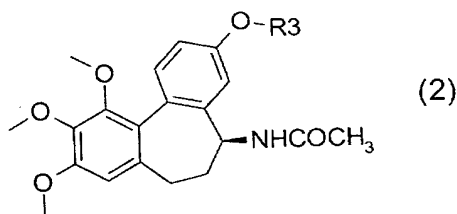
Pureté CLHP : 98,7%

REVENDICATIONS

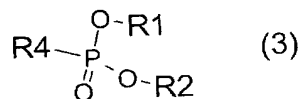
1. Procédé de préparation d'un produit de formule générale 1 :



- 5 comprenant une étape de couplage entre un composé de formule générale 2 :



et un composé de formule générale 3:



- 10 dans lequel

- (i) R1, R2 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par alkyle, cycloalkyle, alkyle substitué, cycloalkyle substitué,
  - (ii) ou bien R1 et R2 forment ensemble un seul substituant choisi parmi alkyle, cycloalkyle, alkyle substitué, cycloalkyle substitué,
  - (iii) R3, R4 sont des substituants labiles,
- 15 en présence d'un composé comprenant une fonction amine non-aromatique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé comprenant une fonction amine non-aromatique est une trialkylamine.

- 20 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la trialkylamine est la triéthylamine.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence d'un solvant halogéné.



5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant halogéné est le dichlorométhane.
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que
- 5 (i) R1 et R2 sont des groupements aliphatiques halogénés, ou bien  
(ii) R1 et R2 forment ensemble un seul groupement aliphatique halogéné.
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le groupement aliphatique halogéné est une chaîne carbonée, et en ce qu'elle comprend au moins un halogène sélectionné dans le groupe constitué par chlore, brome, iode.
- 10 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la chaîne carbonée comprend une partie terminale libre perhalogénée.
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la chaîne carbonée comprenant une partie terminale libre perhalogénée est  $-\text{CH}_2-\text{R}_{\text{Cl}}$ ,  $\text{R}_{\text{Cl}}$  étant un reste perchloré.
- 15 10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que R1, R2 sont chacun un substituant 2,2,2-trichloroéthyle.
11. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R3 est choisi parmi H, Li, Na, K.
- 20 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que R3 est H.
13. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R4 est choisi parmi Cl, Br, I.
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que R4 est Cl.
15. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule générale 1 est le (5S)-5-Acétylamino-9,10,11-triméthoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[a,c]cyclohepten-3-yl-phosphate de bis-(2,2,2-trichloroéthyle).
- 25 16. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule générale 3 est le N-[(5S)-3-Hydroxy-9,10,11-triméthoxy-6,7-dihydro-

5H-dibenzo[a,c]cyclohepten-5-yl]-acétamide, et en ce que le composé de formule générale 4 est le phosphochlorure de bis-(2,2,2-trichloroéthyle).

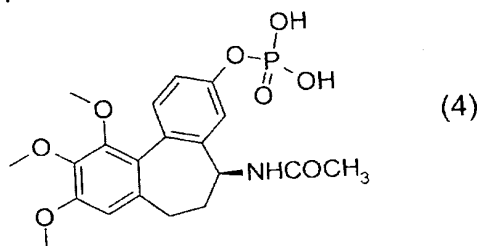
17. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de couplage entre le composé de formule générale 3 et le composé de formule générale 4 s'effectue entre 0 et 100°C.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que la réaction de couplage s'effectue à une température comprise entre 20 et 100°C.

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que la réaction de couplage s'effectue à une température comprise entre 20 et 50°C.

20. Produit obtenu par un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 19.

21. Procédé de préparation d'un composé de formule 4 :



22. Procédé selon la revendication 21, caractérisé en ce que le métal de transition est du zinc.

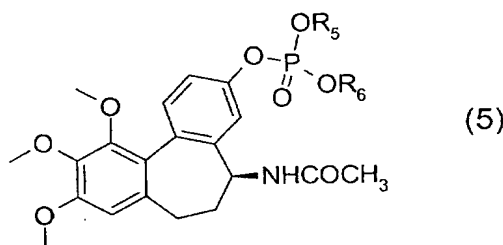
23. Procédé selon la revendication 21, caractérisé en ce que les substituants R1 et R2 sont clivés en présence de deux métaux de transition différents.

24. Procédé selon la revendication 23, caractérisé en ce que les deux métaux de transition différents sont du zinc et du cuivre.

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 24, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une étape de purification du composé de formule 4, par passage sur résine échangeuse d'ions.

26. Produit obtenu par un procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 25.

27. Procédé de préparation d'un composé de formule générale 5 :



10 dans lequel chacun de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, Li, Na, K, sous réserve que l'un au moins de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> soit Li, Na ou K, caractérisé en ce qu'il comprend une étape dans laquelle un produit selon la revendication 26 est salifié par un composé alcalin d'un cation métallique, ledit cation métallique étant choisi parmi Li, Na, K.

28. Procédé selon la revendication 27, caractérisé en ce que le composé alcalin d'un cation métallique est choisi parmi LiOH, NaOH, et KOH.

15 29. Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que le composé alcalin d'un cation métallique est NaOH.

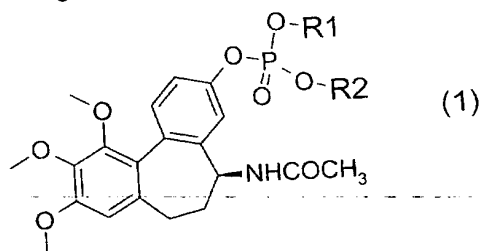
30. Produit obtenu par un procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 29.

20 31. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon la revendication 20 ou la revendication 30, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

32. Utilisation d'un produit selon la revendication 20 ou 30, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.

25 33. Utilisation selon la revendication 32, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

34. Produit de formule générale 1



caractérisé en ce que

- 5 (iii) R1 et R2 sont indépendamment des substituants distincts ou identiques ou bien R1 et R2 forment ensemble un seul substituant ;

en ce que

- 10 (iv) R1 et R2 peuvent être clivés en présence d'au moins un métal de transition pour conduire à la formation d'un groupement phosphate ou acide phosphorique ;

et en ce que

- (i) R1 et R2 sont des groupements aliphatiques halogénés, ou  
 (ii) R1 et R2 forment ensemble un seul groupement aliphatique halogéné.

15 35. Produit selon la revendication 34, caractérisé en ce que le groupement aliphatique halogéné est une chaîne hydrocarbonée, et en ce qu'elle comprend au moins un halogène sélectionné dans le groupe constitué par chlore, brome, iode.

20 36. Produit selon la revendication 35, caractérisé en ce que la partie terminale libre du groupement aliphatique halogéné est perhalogénée.

37. Produit selon la revendication 36, caractérisé en ce que le groupement aliphatique halogéné est  $-\text{CH}_2-\text{R}_{\text{Cl}}$ ,  $\text{R}_{\text{Cl}}$  étant un reste perchloré.

38. Produit selon la revendication 37, caractérisé en ce que R1 et R2 sont chacun un substituant 2,2,2-trichloroéthyle.

1/1

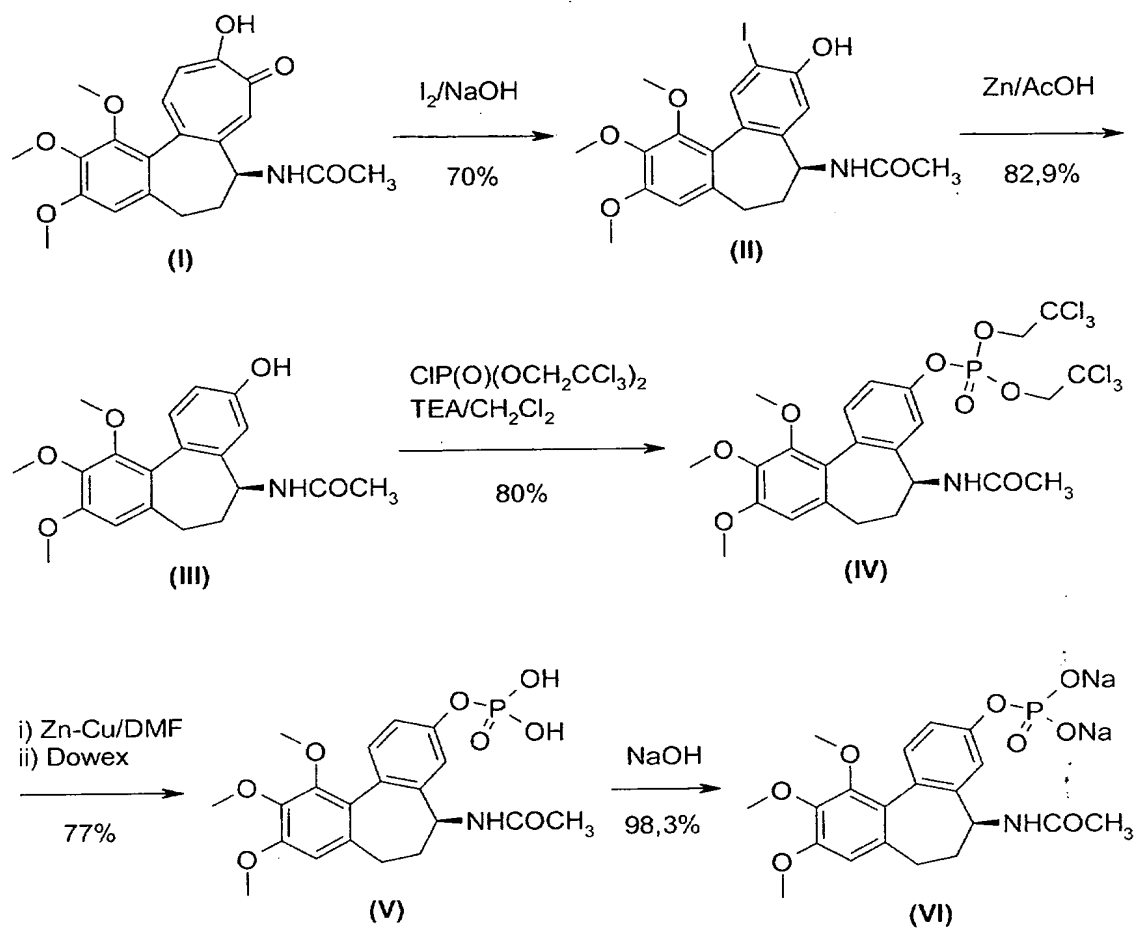


Figure 1

Voie de synthèse du sel de sodium du colchinol phosphate (VI) au départ de la colchicine (I), mettant en œuvre un procédé conforme à l'invention



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235°02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		FRAV2002/0033	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 15418	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
DERIVES DE LA COLCHICINE, PROCEDE DE PREPARATION, PRODUITS OBTENUS PAR CE PROCEDE ET UTILISATION			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		WEHREY	
Prénoms		Christian	
Adresse	Rue	70 avenue Franklin	
	Code postal et ville	93250	VILLEMOMBLE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DROUX	
Prénoms		Serge	
Adresse	Rue	43 rue des Sablons	
	Code postal et ville	77230	DAMMARTIN EN GOELE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <b>Aventis Pharma S.A.</b>  Fondateur de Pouvoir  </div>	
Antony, le 6 décembre 2002		Magali LE PENNEC	